

บทคัดย่อ

ราทะเลเป็นแหล่งธรรมชาติที่มีศักยภาพในการผลิตสารทุติยภูมิ ที่มีโครงสร้างซับซ้อนหลากหลาย รวมทั้งมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ สำหรับจุดประสงค์ในโครงการวิจัยนี้ คือ เพื่อศึกษาการใช้ประโยชน์จากราทะเลในประเทศไทย ซึ่งรวมถึงราเอนโดไฟท์จากพืชชายเลนและราที่แยกได้จากสาหร่ายและปะการัง สำหรับเป็นแหล่งในการค้นหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ที่มีศักยภาพในการเป็น lead compound เพื่อพัฒนาเป็นยาสำหรับโรคติดเชื้อ เช่น มาลาเรีย วัณโรค และโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย ซึ่งจากผลการวิจัย พบสารใหม่ในกลุ่ม eremophilane และ eremophilanolide 9 ตัว (11, 12, 15–18, 20, 22 และ 24) สารที่เป็น new diastereomer 1 ตัว (23) และสารที่เคยมีการรายงานแล้ว 5 ตัวจากเชื้อรา BCC 60405 ซึ่งจัดจำแนกใน family *Xylariaceae* โดยแยกได้จากเศษไม้ของพืชชายเลนจากเกาะหวัดาจิ จ.ตาก จากการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่า มีเพียงสาร 1 α ,10 α -epoxy-3 β ,13-dihydroxyeremophil-7(11)-en-12,8 β -olide (16) ที่แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ไตลิง (African green monkey kidney fibroblast cells, Vero cells) ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 49.6 μ g/mL

ในส่วนของการเชื้อรา *Pestalotiopsis diplocisia* MD00391 ซึ่งแยกได้จากสาหร่ายที่เก็บจาก จ.จันทบุรี ได้สารใหม่ในกลุ่ม farnesyl hydroquinone 2 ตัว (34 และ 35) และสารที่เคยมีการรายงานแล้ว 4 ตัว โดยสาร 34 แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ไตลิง [African green monkey kidney fibroblast (Vero) cell lines] ด้วยค่า IC₅₀ = 47.9 μ M สำหรับเชื้อเอนโดไฟท์ *Pleurostoma* sp. MD02344 ซึ่งแยกได้จากใบของต้นจาก (*Nypa fruticans*) จ. เพชรบุรี จากวิเคราะห์โครงสร้างเคมีโดยข้อมูลของ 2D NMR ในเบื้องต้นคาดว่าได้สารใหม่จำนวน 2 ตัว ซึ่งขณะนี้อยู่ระหว่างรอผลการวิเคราะห์จากเทคนิคอื่น ๆ เพื่อยืนยันโครงสร้างเคมี และสารที่มีการรายงานแล้ว 4 ตัว

เชื้อราทะเล *Verruculina enalia* BCC 22226 ซึ่งแยกได้จากเศษไม้ที่เก็บจากชายหาด จ. เพชรบุรี สามารถแยกสารใหม่ได้ 3 ตัว ซึ่งเป็นกลุ่มสารที่แตกต่างกัน ประกอบด้วย สาร cyclic lipodepsipeptide (verruculin, 40), อนุพันธ์ของ rosinigin ซึ่ง เป็นสารในกลุ่ม spiro lactone (verruculinone, 41) และสาร 7-O-methylapospaerin C (43) ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม chromanone โดยสาร verruculin (40) แสดงฤทธิ์ยับยั้งวัณโรคและฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย (*Bacillus cereus* ATCC 11778) ด้วยค่า MIC = 50 และ 25 μ g/mL ตามลำดับ ส่วนสาร verruculinone (41) แสดงเฉพาะความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งของคน (MCF-7 และ NCI-H187 cell lines) และเซลล์ไตลิง (Vero cell line) ด้วยค่า IC₅₀ = 17.88, 4.98 และ 6.24 μ g/mL ตามลำดับ

ส่วนเชื้อราเอนโดไฟท์อื่น ๆ ที่ได้ทำการศึกษา ได้แก่ MD02256, MD02279, MD02327 และ MD02273 ผลิตสารที่เคยมีการรายงานแล้ว โดยมีความหลากหลายในกลุ่มสาร และโครงสร้างทางเคมีจากงานวิจัยนี้พบว่าราทะเลที่เก็บและรวบรวมในประเทศไทยเป็นแหล่งทรัพยากรที่มีคุณค่าและมีศักยภาพในการค้นหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจใหม่ ๆ

Abstract

Marine fungi have been convincing as a promising source of bioactive natural compounds with diverse and complex chemical structures. This research aims to explore the potential of Thai marine fungi as a unique, diverse, and valuable resource for production of new metabolite that might have high potency for further development as promising drug lead compound for infectious disease.

The fungal strain BCC 60405, isolated from unidentified mangrove wood (collected at Ko Hua Ta Chio, Trat province) and identified as a member of the family Xylariaceae, has been found to produce eight new eremophilanolides (**11**, **12**, **15–18**, **20**, and **22**), 7-*epi*-tessaric acid (**23**), a new eremophilane (**24**), and five known compounds. By evaluation of antimalarial, antibacterial, antituberculosis and cytotoxic activities, only compound **6** (1 α ,10 α -epoxy-3 β ,13-dihydroxyeremophil-7(11)-en-12,8 β -olide) displayed weak cytotoxicity against Vero cells (African green monkey kidney fibroblast cells) with an IC₅₀ of 49.6 μ g/mL.

Two new farnesyl hydroquinone (**34**, **35**) and four known compounds were isolated from the fungus *Pestalotiopsis diploclisia* MD00391, isolated from unidentified algae. The new compound (**34**) displayed weak cytotoxicity against Vero (African green monkey kidney fibroblast) cells with IC₅₀ values of 47.9 μ M. For the endophytic fungus *Pleurostoma* sp. MD02344, its large-scale fermentation led to the isolation of five known compounds along with two compounds which were tentatively identified as new compounds based on 2D NMR data. However, other supportive informations are needed to confirm these proposed structures.

Study of the large-scale fermentation of the marine fungus *Verruculina enalia* BCC 22226, led to the isolation and structure elucidation of a new cyclic lipodepsipeptide (verruculin, **40**), a rosigenin and an aposphaerin analogues (verruculinone, **41**) and 7-O-methylaposphaerin C (**43**), together with six known compounds. Verruculin (**41**) showed weak antituberculosis activity and antibacterial activity against *B. cereus* (MIC values = 50 and 25 μ g/mL, respectively). Verruculinone (**41**) displayed cancer cell line (MCF-7 and NCI-H187) and Vero cell line cytotoxicity (with respective IC₅₀ values of 17.88, 4.98, and 6.24 μ g/mL).

Chemical investigation of the endophytic fungi including MD02256, MD02279, MD02327 and MD02273 led to the isolation and identification several and diverse structures of known bioactive compounds. These results demonstrated that Thai marine fungi are rich sources of novel natural products with interesting chemical structures and biological activities.